

La genética de la proliferación celular en el sistema nervioso

El estudio de la función del gen Sox5 ha permitido establecer uno de los mecanismos moleculares que frenan la proliferación celular durante el desarrollo del sistema nervioso.

AIXA V. MORALES GARCÍA

El sistema nervioso es el sistema más complejo de todos los que forman parte de un animal. La construcción de un sistema que percibe, piensa, ama, odia, recuerda, cambia y coordina nuestros procesos corporales conscientes e inconscientes es sin lugar a dudas el mayor reto de todos los enigmas del desarrollo. La investigación combinando abordajes genéticos, moleculares y de embriología nos está proporcionando el conocimiento básico de cómo se organiza la anatomía del sistema nervioso y sin embargo, aún queda mucho por descubrir.

El desarrollo embrionario del sistema nervioso.

En los primeros días del desarrollo embrionario se especifica el territorio nervioso o neural a partir de un grupo de células de una de las tres capas del embrión (de la más superficial o ectodermo; las otras son el mesodermo y el endodermo). Este territorio neural se denomina placa neural y está formado por un epitelio en empalizada de células columnares que progresivamente se curvan dando lugar a una estructura tubular cerrada llamada tubo neural. La porción rostral (hacia la cabeza) del tubo neural dará lugar al cerebro (dividido en prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo), mientras que la caudal (hacia la cola) constituye la médula espinal (Figura, izquierda). La arquitectura celular más sencilla de la médula espinal ha determinado que su desarrollo se haya estudiado en mayor profundidad para descubrir muchos de los principios básicos del desarrollo neural que posteriormente se han corroborado en el cerebro.

En etapas tempranas del desarrollo, la médula espinal está formada por un neuroepitelio germinativo, esto es, una capa de células progenitoras neurales (zona ventricular; ZV en la figura derecha abajo) que rápidamente proliferan mediante división celular para dar lugar a más células como ellas. Al conjunto de procesos que comprenden el crecimiento de la célula y la división celular se le denomina ciclo celular. De manera progresiva las células progenitoras neurales dejan de dividirse (salen del ciclo celular), migran hacia la zona más externa del neuroepitelio (zona del manto; ZM en la figura derecha abajo) donde se diferencian en distintos tipos de neuronas y de células gliales que constituyen la base de la complejidad funcional del sistema nervioso.

El control del balance entre división celular y salida de ciclo celular es esencial para establecer el número final de neuronas de cada tipo que han de generarse durante las etapas embrionarias. En el mantenimiento de la división de los precursores neurales participan una serie de señales, en forma de factores difusibles, producidos por los propios progenitores neurales entre las que se encuentran las de la familia *Wingless* o *Wnt* (ver Figura, derecha arriba) y la señal *Sonic Hedgehog* o *Shh* (ver Figura, derecha arriba). Sin embargo, todavía se desconocen de manera precisa los mecanismos que promueven la salida de ciclo celular de los precursores neurales para iniciar el programa de diferenciación, de forma que las células neurales se formen en su justa medida, ni muchas ni demasiado pocas.

Modelos de estudio del desarrollo del sistema nervioso

Para comprender estos procesos los especialistas en biología del desarrollo estudiamos la embriogénesis de organismos modelo tales como los gusanos, las moscas, los ratones o los pollos. Después, los principios generales establecidos en estos sistemas más sencillos y de manipulación más fácil se pueden aplicar para la comprensión de los procesos del desarrollo en el ser humano.

Nuestro grupo del Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas ha descubierto que el gen *Sox5* controla el momento de la salida de ciclo de los precursores neurales en la médula espinal de vertebrados y que lo hace bloqueando la vía de señalización de Wnt.

Utilizando un modelo clásico de estudio del desarrollo embrionario como es el del embrión de pollo, hemos demostrado que al elevar los niveles de la proteína Sox5 en los progenitores neurales en la médula espinal en desarrollo se promueve una salida prematura del ciclo celular de estos precursores, que dejan por tanto de proliferar e inician el programa de diferenciación. El resultado es que la médula espinal alterada tiene un menor número de células y por tanto presenta un menor tamaño (ver Figura). De manera complementaria, la reducción en los niveles de Sox5 hace que los precursores se mantengan más tiempo proliferando. Además, el estudio de los mecanismos moleculares por los que Sox5 puede estar ejerciendo su acción ha desvelado que la proteína Sox5 promueve la activación de un elemento negativo de la vía de señalización de Wnt. Así Sox5 bloquea así la actividad de esta vía que promueve la proliferación celular.

Recientemente se ha demostrado que en pacientes con gliomas (en torno al 60% de los tumores cerebrales son de este tipo) la presencia de Sox5 puede ser un marcador de buen pronóstico y que la elevación de Sox5 en células de gliomas humanos en cultivo inhibe la proliferación. Alteraciones en la vía de Wnt, son las responsables de un gran número de tumores en humanos. La posibilidad de que alterando los niveles de Sox5 se pueda poner freno a la proliferación indebida que causa la vía de Wnt en células tumorales abre una nueva perspectiva en el control de la progresión tumoral en el sistema nervioso central.

BIBLIOGRAFIA RELACIONADA

Development of the Nervous System. D. H. Sanes, T. A. Reh , W. A. Harris. Academic Press (Elsevier), 2011.

Principles of Neural Science. E.R. Kandel, T.J. H. Schwartz, T. M. Jessell. McGraw-Gill. 2000.

Neuronal specification in the spinal cord: inductive signals and transcriptional codes. Jessell, T.M. 2000. *Nat Rev Genet.* 1:20-9.

A mitogen gradient of dorsal midline Wnts organizes growth in the CNS. Megason, S.G., and A.P. McMahon. 2002. *Development.* 129:2087-98.

SOX5 controls cell cycle progression in neural progenitors by interfering with the WNT-beta-catenin pathway. Martinez-Morales, P.L., A.C. Quiroga, J.A. Barbas, and A.V. Morales. *EMBO Rep.* 11:466-72.

Pie de Figura:

FORMACION TEMPRANA DEL SISTEMA NERVIOSO.

A la izquierda, imagen de un embrión de pollo tras un día y medio de incubación donde se aprecian las distintas regiones del sistema nervioso. A la derecha arriba, cortes transversales de la médula espinal donde se distinguen grupos de células en el neuroepitelio que emiten señales de proliferación como son Wnt1 (arriba) y Shh (abajo). A la derecha abajo, las células neuroepiteliales que proliferan producen la proteína Sox5 (en verde) y dejan de producirla cuando se diferencian en neuronas que producen el marcador HuCD (rojo). A continuación, la elevación de la producción de Sox5 (en ensayos experimentales, en zona indicada por flecha a la derecha de línea punteada) da lugar a una reducción en el número de células neurales generadas en comparación con la situación normal (izquierda línea punteada).

